DOI:10.16016/j.1000-5404.1996.01.027

博士生论文摘要

瘢痕疙瘩成纤维细胞胶原合成及其调节因素的实验研究

An experimental study on the collagen synthesis and the modulation by regulatory factors in keloid fibroblasts

何 成 刘荣卿 (第三军医大学附属西南医院皮肤科) 重庆,630038

瘢痕疙瘩是一种特殊类型的瘢痕,具有超出最初损伤范围并难以自然消退的特点,好发于身体某些部位(前胸,上背,肩和耳垂)。黑人和东方人较其他种族更易患本病。这种病理性瘢痕具有临床症状并影响美观。其发生机理尚不完全清楚。

瘢痕疙瘩是研究创伤异常愈合、纤维增生和真皮纤维化的一个模型。真皮纤维化是瘢痕疙瘩的重要标志。瘢痕疙瘩的形成与真皮中胶原的过度积聚有直接关系。从理论上说,胶原合成增加和(或)降解减少均可导致胶原过度积聚。就胶原合成而言,存在以下一些重要问题:瘢痕疙瘩中成纤维细胞的胶原合成水平如何?瘢痕疙瘩只在某些个体中发生并且好发于某些部位的现象与这些个体或这些部位皮肤成纤维细胞的胶原合成水平是否有关?瘢痕疙瘩成纤维细胞对某些因素调节胶原合成作用的反应与瘢痕疙瘩形成的关系以及对治疗的影响如何?在瘢痕疙瘩中,成纤维细胞与细胞外基质(ECM)的主要成分——胶原的相互作用有何改变?针对上述问题,我们采用成纤维细胞单层和三维培养、^{3}H-脯氨酸掺入法检测胶原合成、用RNA斑点杂交检测Ⅰ型前胶原mRNA水平、免疫组化染色检测新合成胶原分布和透射电镜观察等技术方法,对活跃增生瘢痕疙瘩的成纤维细胞胶原合成及其调节因素(传代次数、胶原凝胶网三维培养体系、转化生长因子β1、组胺、α-2b干扰素、肿瘤坏死因子α和芳香维甲酸乙酯等)进行了系统研究,以探讨瘢痕疙瘩的发生机理,并希望为其临床治疗提供一定的实验依据。主要研究结果如下:(1)在活跃增生的瘢痕疙瘩中,成纤维细胞显示了活跃的胶原合成功能,表现为:①在超微结构上,瘢痕疙瘩中大量成纤维细胞显示有丰富的发达的粗面内质网;②瘢痕疙瘩组织中及其体外培养成纤维细胞中Ⅰ型前胶原mRNA水平升高;③体外培养的瘢痕疙瘩成纤维细胞的胶原合成较其相邻正常皮肤与非瘢痕疙瘩个体正常皮肤成纤维细胞显著增加;④免疫组化研究显示瘢痕疙瘩组织中有丰富的新合成胶原。这提示成纤维细胞胶原合成增加是瘢痕疙瘩中胶原过度积聚的重要原因。(2)首次对瘢痕疙瘩中不同层次真皮成纤维细胞胶原合成功能进行比较,发现从网状层真皮的瘢痕组织中分离培养的成纤维细胞胶原合成水平最高。应用抗Ⅰ型前胶原羧基端McAb,首次在组织原位观察到瘢痕疙瘩的网状层真皮中有大量新合成的胶原。这些结果说明真皮网状层成纤维细胞胶原合成功能的活化在瘢痕疙瘩形成中起主导作用。(3)首次观察了瘢痕疙瘩成纤维细胞在胶原凝胶三维培养体系中的胶原合成情况,发现植入胶原凝胶网内的瘢痕疙瘩成纤维细胞胶原合成水平仍高于正常皮肤成纤维细胞,提示瘢痕疙瘩成纤维细胞对细胞外胶原抑制胶原合成作用的敏感性较低。(4)瘢痕疙瘩成纤维细胞对转化生长因子β1(TGF-β1)的反应与正常皮肤成纤维细胞有差异,在本身合成胶原增加的基础上,随着TGF-β1浓度升高其胶原合成量仍进一步增加。瘢痕疙瘩成纤维细胞的这种高反应特性与其临床上不断扩展的现象可能有关。(5)应用透射电镜在瘢痕疙瘩的网状层真皮中发现有肥大细胞及其脱颗粒;首次观察到体外培养的瘢痕疙瘩成纤维细胞经组胺作用后胶原合成仍有增加;提示肥大细胞及其组胺能促进瘢痕疙瘩成纤维细胞的胶原合成并有助于维持其活化表型。(6)α-2b干扰素和肿瘤坏死因子α均能下向调节瘢痕疙瘩成纤维细胞的胶原合成。(7)第三代维甲酸类药物——芳香维甲酸乙酯在一定浓度时能抑制瘢痕疙瘩与正常皮肤成纤维细胞的胶原合成。(8)经过一定传代次数后,瘢痕疙瘩成纤维细胞的胶原合成可降至与正常皮肤成纤维细胞相似的水平,间接提示瘢痕疙瘩成纤维细胞所表现出的活跃的胶原合成功能可能与体内某些因素对胶原合成的促进作用有关。(9)首次对来源于瘢痕疙瘩相邻正常皮肤与非瘢痕疙瘩个体正常皮肤的成纤维细胞胶原合成及其对TGF-β1的反应进行了比较,发现二者的差异无显著性意义。(10)瘢痕疙瘩与肥厚性瘢痕除了在临床和组织学具有一定的相似性外,二者的成纤维细胞均显示了胶原合成增加。(11)非瘢痕疙瘩个体不同解剖部位正常皮肤来源的真皮成纤维细胞在胶原合成水平上差别不显著,揭示不同解剖部位真皮成纤维细胞在胶原合成能力上的内在差异可能并不明显。

关键词 瘢痕疙瘩;成纤维细胞;胶原合成;转化生长因子β1;组胺;α-2b干扰素;肿瘤坏死因子α;芳香维甲酸乙酯

中图法分类号 R619.6

(收稿:1995-12-01;修回:1996-01-12)

(编辑 沈[illegible]庚、王 红)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net